

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-7266

⑤ Int.Cl.<sup>5</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成3年(1991)1月14日  
 C 07 D 239/42 Z 6529-4C  
 239/30 6529-4C  
 // A 61 K 31/505 ABU  
 審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑭ 発明の名称 2-(4-フェニル-1-ピペラジニルアルキル)アミノ-5-エチニルピリミジン誘導体並びにその中間体及びその製造法

⑯ 特 願 平1-140408

⑰ 出 願 平1(1989)6月2日

⑱ 発 明 者 磯 部 敏 男 千葉県千葉市検見川町1-39 河内屋荘  
 ⑱ 発 明 者 長 尾 尚 千葉県船橋市東中山1-17-9 菅原荘101号  
 ⑱ 発 明 者 高 師 美 穂 千葉県松戸市紙敷226-17  
 ⑱ 発 明 者 宮 垣 充 弘 千葉県佐倉市宮前1-14-2  
 ⑱ 発 明 者 伊 藤 茂 神奈川県横浜市南区日野南3-7-13-402  
 ⑲ 出 願 人 白鳥製薬株式会社 千葉県習志野市津田沼6丁目11番24号  
 ⑲ 出 願 人 日立化成工業株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

最終頁に続く

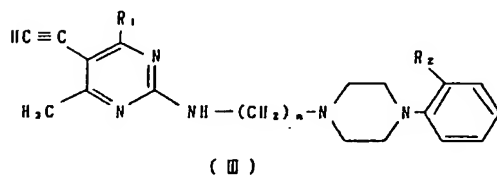
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

2-(4-フェニル-1-ピペラジニルアルキル)アミノ-5-エチニルピリミジン誘導体並びにその中間体及びその製造法

## 2. 特許請求の範囲

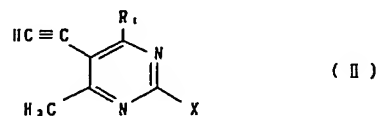
## 1. 次の一般式(Ⅲ)



(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基又は置換基を有してもよいフェニル基を、R<sub>2</sub>は低級アルコキシ基を、nは2~4の整数を示す)

で表わされる2-(4-フェニル-1-ピペラジニルアルキル)アミノ-5-エチニルピリミジン誘導体。

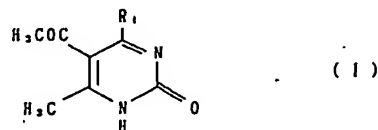
## 2. 次の一般式(Ⅱ)



(式中、Xはハロゲン原子を示し、R<sub>1</sub>は前記と同じ)

で表わされる5-エチニル-2-ハロゲノピリミジン誘導体。

## 3. 一般式(Ⅰ)



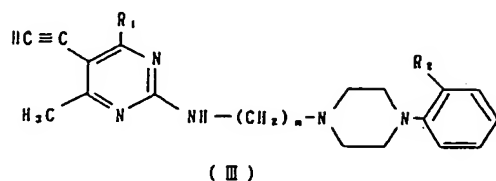
(式中、R<sub>1</sub>は前記と同じ)

で表わされる5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2(1H)-ピリミジノン誘導体にハロゲン化剤を反応せしめることを特徴とする請求項2記載の5-エチニル-2-ハロゲノピリミジン誘導体の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は、血圧降下作用を有し医薬品として有用な次の一般式 (Ⅲ)



(式中、 $R_1$  は低級アルキル基又は置換基を有してもよいフェニル基を、 $R_2$  は低級アルコキシ基を、 $n$  は2～4の整数を示す)

で表わされる2-(4-フェニル-1-ビペラジニルアルキル)アミノ-5-エチニルピリミジン誘導体、並びにその合成中間体及びその製造法に関する。

## (従来技術およびその課題)

従来、式 (Ⅲ) のピリミジン骨格の5位のエチニル基がアセチル基である2-(4-フェニル-

1-ビペラジニルアルキル)アミノ-5-アセチルピリミジン誘導体が優れた降圧作用、血流増加作用及び血小板凝集抑制作用を有することが知られている(特開昭62-51672号)。

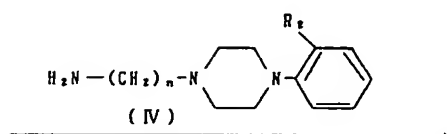
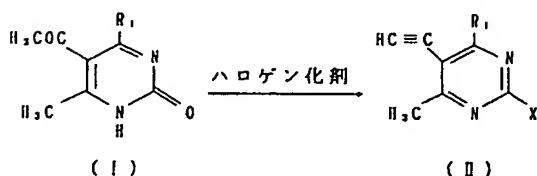
## (課題を解決するための手段)

斯かる実状において、本発明者は、上記ピリミジン誘導体の新たな誘導体を見出すべく、鋭意研究を行った結果、前記一般式 (Ⅲ) で表わされる新規化合物が優れた血圧降下作用を有することを見出し、本発明を完成した。

従って、本発明は、一般式 (Ⅲ) で表わされる2-(4-フェニル-1-ビペラジニルアルキル)アミノ-5-エチニルピリミジン誘導体を提供するものである。

更に本発明は、化合物 (Ⅲ) を製造するための中間体である後記式 (Ⅱ) で表わされる5-エチニル-2-ハロゲノピリミジン誘導体を提供するものである。

本発明化合物は、例えば、次の反応式によって示される方法によって製造される。

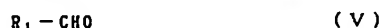


(式中、 $R_2$  は低級アルコキシ基を、 $n$  は2～4の整数を示し、 $X$  はハロゲン原子を示し、 $R_1$  は前記と同じ)

すなわち、5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2

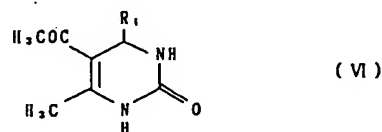
(1H)-ピリミジノン誘導体 (Ⅰ) にハロゲン化剤を反応せしめて5-エチニル-2-ハロゲノピリミジン誘導体 (Ⅱ) となし、次いでこれに(4-フェニル-1-ビペラジニル)アルキルアミン (Ⅳ) を反応せしめて2-(4-フェニル-1-ビペラジニルアルキル)アミノ-5-エチニルピリミジン誘導体 (Ⅲ) を製造する。

本発明方法の原料化合物 (Ⅰ) は、例えば、尿素、アセチルアセトン及び一般式



( $R_1$  は前記と同じ)

で表わされるアルデヒドを反応せしめて一般式 (Ⅵ)、

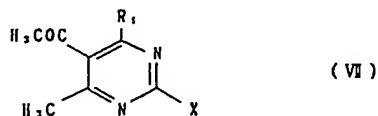


(式中、 $R_1$  は前記と同じ)

で表わされる5-アセチル-1,2,3,4-テトラヒ

ドー2(1H)-ビリミジノン誘導体となし、次いでこれに酸化剤を反応せしめて脱水素することにより製造される。

化合物(I)から(II)を製するには、化合物(I)に、通常ハロゲン化剤、例えばオキシハロゲン化リンを反応させる。反応は加熱還流下に行われる。斯くするとき、反応の初期の段階で次の一般式(VI)



(式中、R<sub>1</sub>及びXは前記と同じ)

で表わされる化合物が得られるが、更に反応を続けると、これは化合物(II)に変化する。このための反応時間は、R<sub>1</sub>の種類によっても異なるが、通常15~40時間が好ましい。

化合物(II)から(III)を製するには、適当な溶媒、例えばアセトニトリル、メタノール、エタ

ノール、ベンゼン、トルエン、1PE、THF、ジオキサン、クロロホルム、CCl<sub>4</sub>、ビリジン、DMF、ニトロメタン等の溶媒中、化合物(II)と(IV)を塩基の存在下反応せしめる。反応は還流下の温度で、5~10時間で完結する。

斯くして得られる本発明化合物は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸又は酢酸、プロピオン酸、酪酸、コハク酸、リンゴ酸、安息香酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩とすることができる。

#### (作用)

本発明化合物(III)について、体重3kg前後の雄性ウサギを用いて、血圧に及ぼす本発明化合物の影響を測定した。すなわち、ペントバルビタール麻酔下のウサギを、頸部にて正中切開した後、ヘパリン含有生理食塩水を満たしたポリエチレンチューブの一端を右側頸動脈内に挿入した。他端は圧トランスデューサーに接続し、平均血圧の変化を記録した。被検化合物は水に溶解し、頸動脈に予め挿入しておいたポリエチレンチューブを介

して100μg/0.1ml/kg宛注入した。但し、実施例6、8、9、10及び11の化合物としてはメタンスルホン酸塩を、また実施例13及び14の化合物としては塩酸塩を用いた。その結果は第1表のとおりである。

第 1 表

| 実施例番号 | 血圧降下(Δ, mmHg) |
|-------|---------------|
| 6     | 12.5          |
| 8     | 12.0          |
| 9     | 11.5          |
| 10    | 11.5          |
| 11    | 7.5           |
| 13    | 14.5          |
| 14    | 11.5          |

#### (効果)

本発明化合物(III)は優れた血圧降下作用を有し、医薬品として有用である。

#### (実施例)

次に実施例を挙げて説明する。

##### 実施例1

5-エチニル-2-クロロ-4,6-ジメチルビリミジン:

オキシ塩化リン500ml中に5-アセチル-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2(1H)-ビリミジン97.0gを加え、15.5時間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下留去し、残油状物に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた粘稠油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒 クロロホルム)にて精製し、標記化合物を63.2g得た(収率65%)。この結晶をn-ヘキサンにて再結晶して融点108.0℃の無色針状晶を得た。

UV λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm : 248.8 (ε 13900)  
202.4 (ε 6900)  
194.4 (ε 4100)  
188.0 (ε 4000)

I R  $\nu_{\text{max}}$  KBr  $\text{cm}^{-1}$  : 3220, 2100, 1530, 1265,  
920, 675



$^1\text{H-NMR}$  (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.61 (6H, s)  
3.78 (1H, s)

実施例 2 ~ 5

実施例 1 と同様にして第 2 表の化合物を得た。

以下余白

第 2 表

| 実施例番号                                                  | 2                                                                                              | 3                                                                                                              | 4                                                                                     | 5                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{R}_1$                                          | $-\text{C}_2\text{H}_5$                                                                        | $-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$                                 |  |                                 |
| 反応時間                                                   | 12時間                                                                                           | 21時間                                                                                                           | 19時間                                                                                  | 36時間                                                                                                                 |
| 収率 (%)                                                 | 51                                                                                             | 90                                                                                                             | 60                                                                                    | 58                                                                                                                   |
| 融点 ( $^{\circ}\text{C}$ )                              | 40.0~40.5                                                                                      | 50.2                                                                                                           | 120~121                                                                               | 157.8                                                                                                                |
| UV $\lambda_{\text{max}}$ nm                           | 248.4 ( $\epsilon$ 13300 )<br>201.6 ( $\epsilon$ 6800 )                                        | 248.4 ( $\epsilon$ 13600 )<br>203.2 ( $\epsilon$ 10000 )                                                       | 293.6 ( $\epsilon$ 9360 )<br>244.8 ( $\epsilon$ 24100 )<br>203.2 ( $\epsilon$ 19200 ) | 297.6 ( $\epsilon$ 11400 )<br>248.8 ( $\epsilon$ 23600 )<br>218.4 ( $\epsilon$ 11400 )<br>204.4 ( $\epsilon$ 14900 ) |
| I R $\nu_{\text{max}}$ KBr $\text{cm}^{-1}$            | 3200, 2100, 1525,<br>1260, 930, 890,<br>690                                                    | 3200, 2100, 1530,<br>1260, 920, 710                                                                            | 3200, 2100, 1510,<br>1490, 1290, 750,<br>680                                          | 3270, 2100, 1590,<br>1525, 1495, 1290,<br>785, 675                                                                   |
| $^1\text{H-NMR}$ (60MHz,<br>$\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ | 1.30 (3H, t, $J=8\text{Hz}$ )<br>2.60 (3H, s)<br>2.96 (2H, q, $J=8\text{Hz}$ )<br>3.77 (1H, s) | 1.00 (6H, d, $J=7\text{Hz}$ )<br>2.21 (1H, m)<br>2.63 (3H, s)<br>2.96 (2H, d, $J=7\text{Hz}$ )<br>3.73 (1H, s) | 2.72 (3H, s)<br>3.66 (1H, s)<br>7.51 (3H, m)<br>8.04 (2H, m)                          | 2.71 (3H, s)<br>3.68 (1H, s)<br>7.39 (2H, d, $J=8\text{Hz}$ )<br>8.01 (2H, d, $J=8\text{Hz}$ )                       |

## 実施例 6

2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ビベラジニル ) - エチル ) アミノ - 5 - エチニル - 4,6 - ジメチルピリミジン :

アセトニトリル 50 ml 中に 2 - クロロ - 5 - エチニル - 4,6 - ジメチルピリミジン 2.0 g、2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ビベラジニル ) エチルアミン 2.8 g 及びトリエチルアミン 2.4 g を加え、7 時間加熱還流した。冷却後水を加えクロロホルムで抽出し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 溶媒 : クロロホルム - メタノール ) にて精製し、標記化合物を 4.2 g 得た ( 収率 95% )。この結晶を n - ヘキサンにて再結晶した後の融点は 133.5 °C であった。

UV  $\lambda$   $\epsilon$   $\text{EtOH}$   $\text{nm}$  : 268.0 (  $\epsilon$  32800 )  
208.8 (  $\epsilon$  26600 )

IR  $\nu$   $\text{KBr}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3240, 2940, 2800, 2100, 1590, 695

IR  $\nu$   $\text{KBr}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3480, 3270, 3180, 2290, 1640, 1605

$^1\text{H-NMR}$  ( 60MHz,  $\text{D}_2\text{O}$  )  $\delta$  : 2.72 (6H, s)  
3.55 ~ 4.57 (12H, m)  
3.99 (3H, s)  
4.22 (1H, s)  
6.93 ~ 7.62 (4H, m)

## 実施例 8 ~ 14

実施例 6 と同様にして第 3 表の化合物を得た。

尚、R<sub>2</sub> は -OCH<sub>3</sub> である。

$^1\text{H-NMR}$  ( 60MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 2.44 (6H, s)  
2.50 ~ 2.88 (6H, m)  
2.88 ~ 3.30 (4H, m)  
3.49 (1H, s)  
3.52 (2H, q, J=5.5Hz)  
3.81 (3H, s)  
5.71 (1H, t, J=5.5Hz)  
6.84 (4H, s)

## 実施例 7




2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ビベラジニル ) エチル ) アミノ - 5 - エチニル - 4,6 - ジメチルピリミジン・3 塩酸塩 :

2 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ビベラジニル ) エチル ) アミノ - 5 - エチニル - 4,6 - ジメチルピリミジン 2.2 g をメタノール 50 ml 中に懸濁し、1 N 塩酸水溶液 18.1 ml を加え、均一溶液とした。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール - アセトンより再結晶して融点 169.0 °C ( 分解 ) の標記化合物を 2.4 g 得た ( 収率 85% )。

UV  $\lambda$   $\epsilon$   $\text{EtOH}$   $\text{nm}$  : 264.0 (  $\epsilon$  26300 )  
208.0 (  $\epsilon$  27400 )

以下余白

第 3 表

| 実施例番号                                            | 8                                                                                                                                                                    | 9                                                                                                                                                                               | 10                                                                                                                                                                                          | 11                                                                                                                                                                                              | 12                                                                                                                                                                                                     | 13                                                                                                                                                                                                   | 14                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| n                                                | 3                                                                                                                                                                    | 2                                                                                                                                                                               | 3                                                                                                                                                                                           | 2                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                                                                      | 3                                                                                                                                                                                                    | 4                                                                                                                                                                                             |
| R <sub>1</sub>                                   | -CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                                                                                                  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                                                                                                                              | $-\text{CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$                                                                                                                  |                                                                                                                     |                                                                                                                   |                                                                                                            |
| 収率 (%)                                           | 96                                                                                                                                                                   | 98                                                                                                                                                                              | 99                                                                                                                                                                                          | 87                                                                                                                                                                                              | 95                                                                                                                                                                                                     | 96                                                                                                                                                                                                   | 95                                                                                                                                                                                            |
| 融点 (°C)                                          | 73.5                                                                                                                                                                 | 109.5                                                                                                                                                                           | 56.0                                                                                                                                                                                        | 87.7                                                                                                                                                                                            | 60                                                                                                                                                                                                     | 粘稠油状物                                                                                                                                                                                                | 粘稠油状物                                                                                                                                                                                         |
| UV                                               | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>268.8 (ε 30500)<br>208.0 (ε 25500)                                                                                                      | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>268.4 (ε 31500)<br>208.8 (ε 25100)                                                                                                                 | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>269.2 (ε 31300)<br>208.4 (ε 27300)                                                                                                                             | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>268.4 (ε 31500)<br>208.6 (ε 26000)                                                                                                                                 | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>340.0 (ε 5230)<br>262.8 (ε 31300)<br>207.6 (ε 38200)                                                                                                                      | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>337.6 (ε 3790)<br>273.6 (ε 21400)<br>255.2 (ε 21100)<br>206.4 (ε 34200)                                                                                                 | $\lambda_{\text{max}}$ nm<br>338.8 (ε 4610)<br>274.0 (ε 25200)<br>254.0 (ε 24700)<br>206.0 (ε 33600)                                                                                          |
| IR                                               | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3225, 2940, 2825,<br>2100, 1570, 1530,<br>1500, 1240, 750                                                                     | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3200, 2940, 2825,<br>2090, 1560, 1520,<br>1500, 1240, 750                                                                                | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3255, 2930, 2810,<br>2100, 1585, 1570,<br>1525, 1500, 1240, 740                                                                                      | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3250, 2950, 2820,<br>2090, 1590, 1570,<br>1500, 1240, 730                                                                                                | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3270, 2940, 2810,<br>2095, 1580, 1550,<br>1500, 1240, 740                                                                                                       | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3270, 2940, 2810,<br>2100, 1590, 1560,<br>1520, 1500, 1240, 750                                                                                               | $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup><br>3260, 2930, 2800,<br>2100, 1550, 1500,<br>1240, 740                                                                                                    |
| <sup>1</sup> H-NMR (60MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ | 1.76 (2H, m)<br>2.43 (6H, s)<br>2.18~2.83 (6H, m)<br>2.92~3.24 (4H, m)<br>3.48 (1H, s)<br>3.49 (2H, q, J=6Hz)<br>3.82 (3H, s)<br>5.86 (1H, t, J=6Hz)<br>6.88 (4H, s) | 1.26 (3H, t, J=8Hz)<br>2.45 (3H, s)<br>2.50~2.95 (8H, m)<br>2.95~3.25 (4H, m)<br>3.49 (1H, s)<br>3.56 (2H, q, J=5.5Hz)<br>3.84 (3H, s)<br>5.69 (1H, t, J=5.5Hz)<br>6.88 (4H, s) | 1.25 (3H, t, J=8Hz)<br>1.79 (2H, m)<br>2.43 (3H, s)<br>2.20~2.92 (6H, m)<br>2.92~3.26 (4H, m)<br>3.50 (1H, s)<br>3.51 (1H, q, J=6Hz)<br>3.81 (3H, s)<br>5.98 (1H, t, J=6Hz)<br>6.86 (4H, s) | 0.97 (6H, d, J=7Hz)<br>2.23 (1H, m)<br>2.45 (3H, s)<br>2.49~2.90 (8H, m)<br>2.90~3.22 (4H, m)<br>3.45 (1H, s)<br>3.54 (2H, q, J=5.5Hz)<br>3.84 (3H, s)<br>5.64 (1H, t, J=5.5Hz)<br>6.88 (4H, s) | 2.54 (3H, s)<br>2.62~2.90 (6H, m)<br>2.90~3.32 (4H, m)<br>3.40 (1H, s)<br>3.62 (2H, q, J=5.5Hz)<br>3.84 (3H, s)<br>5.84 (1H, t, J=5.5Hz)<br>6.90 (4H, s)<br>7.37 (2H, d, J=8Hz)<br>7.98 (2H, d, J=8Hz) | 1.83 (2H, m)<br>2.53 (3H, s)<br>2.30~2.82 (6H, m)<br>2.93~3.23 (4H, m)<br>3.36 (1H, s)<br>3.53 (2H, q, J=6Hz)<br>3.80 (3H, s)<br>6.08 (1H, t, J=6Hz)<br>6.85 (5H, s)<br>7.33 (3H, m)<br>7.92 (2H, m) | 1.62 (4H, m)<br>2.20~2.80 (6H, m)<br>2.52 (3H, s)<br>2.90~3.25 (4H, m)<br>3.38 (1H, m)<br>3.40 (2H, m)<br>3.81 (3H, s)<br>5.90 (1H, t, J=6Hz)<br>6.86 (5H, s)<br>7.35 (3H, m)<br>7.90 (2H, m) |

第1頁の続き

⑦発明者 東 洋 埼玉県朝霞市根岸台7-12-1-202  
 ⑦発明者 石川 正幸 東京都世田谷区赤堤3-14-3.